



**PENGARUH PAPARAN PER ORAL FLUORIDA DALAM PASTA  
GIGI DENGAN DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN  
MIKROSKOPIS HEPAR MENCIT BALB/C USIA 3-4 MINGGU**

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Persyaratan dalam  
Menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran**

**Di susun oleh :  
SELLY APRIANI LESTARI  
22010110110039**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2014**

**LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI**  
**PENGARUH PAPARAN PER ORAL FLUORIDA DALAM PASTA**  
**GIGI DENGAN DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN**  
**MIKROSKOPIS HEPAR MENCIT BALB/C USIA 3-4 MINGGU**

Disusun oleh

**SELLY APRIANI LESTARI**  
**220101101100039**

Telah disetujui

Semarang, 25 juni 2014


**Pembimbing**

  
**dr. Desy Armalina, MSi.Med**  
1980 1208 2008 12 2001

**Ketua Penguji**

  
**dr. Gana Adyaksa, M.Si.Med**  
1983 0720 2008 12 1003

**Penguji**

  
**dr. Akhmad Ismail, Msi. Med**  
1971 0828 1997 02 1001

# THE EFFECTS OF FLUORIDE-IN-TOOTHPASTE ORAL EXPOSURE IN VARIOUS DOSE ON LIVER MICROSCOPIC APPERARANCE OF BALB/C MICE AGES 3-4 WEEKS

Selly apriani lestari<sup>1</sup>, Desy Armalina<sup>2</sup>  
ABSTRACT

**Background:** Fluoride toothpaste is one of the main options to control dental caries, but the use of fluoride toothpaste in pre-school children (aged 3-6 years) should be watched closely because preschoolers have not been able to rinse well so that the toothpaste tend to be swallowed. Fluoride into the body will be metabolized by the liver. Increased levels of fluoride in liver histology may affect microscopic changed.

**Aim:** To determine difference effects of fluoride-in-toothpaste oral exposure in various doses to the histological features of Balb/c mice aged 3-4 weeks.

**Methods:** This research used true-experimental study with post-test-only-controlled group design. The sample were 20 head of Balb/c mice aged 3-4 divided into 4 groups: control group who were given standard food and beverage, P1, P2, P3 groups were given a fluoride-in-toothpaste orally at a dose of 4.8 mg of child's toothpaste, adult toothpaste 0.7 mg, and adult toothpaste 4,8 mg 2x/day for 30 days. On day 31, the mice were terminated to observed the microscopic change of liver.

**Results:** The average amount of degeneration and necrosis which was obtained at the end of the research was as the same as the dosage of fluoride-in-toothpaste. *Man-Whitney test* for degeneration showed the significant differences ( $p < 0,05$ ) for K-P1, K-P2, K-P3, and P2-P3, except P1-P3 and P1-P2 ( $p = 0,387$  dan  $P = 0,89$ ). *Man-Whitney test* for inflammation showed the significant differences ( $p < 0,05$ ) for K-P1, K-P2, K-P3, except P1-P2, P1-P3, P2-P3 ( $p = 0,599$ ,  $p = 0,756$ , and  $p = 0,072$ ).

**Conclusion:** Conferment of fluoride toothpaste orally affect the changes of microscopic appearance of the liver Balb/c mice aged 3-4 weeks

**Keywords:** Flouride, toothpaste, liver, degeneration, inflammation

<sup>1)</sup> Student of Faculty of medicine Diponegoro University, semarang

<sup>2)</sup> Staff on Histology departement faculty of medicine Diponegoro University, semarang

# **PENGARUH PAPARAN PER ORAL FLUORIDA DALAM PASTA GIGI DENGAN DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR MENCIT BALB/C USIA 3-4 MINGGU**

**Selly apriani lestari<sup>1</sup>, Desy Armalina<sup>2</sup>**  
**ABSTRAK**

**Latar belakang:** penggunaan pasta gigi berfluorida salah satu pilihan utama untuk mengontrol karies pada gigi, namun pemakaian pasta gigi berfluorida pada anak pra sekolah (usia 3-6 tahun) harus diawasi dengan ketat karna anak usia prasekolah belum mampu berkumur dengan baik sehingga pasta gigi tersebut cenderung bisa tertelan. Fluorida yang masuk ke tubuh akan dimetabolisme oleh hepar. Meningkatnya kadar fluoride didalam hepar dapat mempengaruhi gambaran histologinya.

**Tujuan:** Mengetahui perbedaan pengaruh paparan per oral fluorida dalam pasta gigi dengan dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis hepar mencit Balb/c usia 3-4 minggu.

**Metode:** Penelitian ini berjenis *true experimental* dengan rancangan *post test only controlled group design*. Sampel sebanyak 20 ekor mencit Balb/c usia 3-4 minggu dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol yang hanya diberi makanan dan minuman standar, kelompok perlakuan (P1,P2,P3) diberi pasta gigi berfluorida peroral dengan dosis 4,8 mg pasta gigi anak, 0,7 mg pasta gigi dewasa, dan 4,8 mg pasta gigi dewasa sebanyak 2x/hari selama 30 hari. Pada hari ke 31, mencit diterminasi untuk diamati perubahan mikroskopis heparinya.

**Hasil:** Rata-rata degenerasi dan inflamasi yang didapatkan sesuai dengan dosis fluorida dalam pasta gigi. Pada degenerasi, uji *Man-Whitney* menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada K-P1, K-P2, K-P3, dan P1-P3, sedangkan pada P1-P2 dan P1-P3 didapatkan perbedaan tidak bermakna ( $p = 0,387$  dan  $p = 0,89$ ). Pada inflamasi, uji *Man-Whitney* menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada K-P1, K-P2, K-P3, sedangkan pada P1-P2, P1-P3, dan P2-P3 didapatkan perbedaan tidak bermakna ( $p = 0,599$ ,  $p = 0,756$ , dan  $p = 0,072$ ).

**Simpulan:** pemberian pasta gigi berfluorida berpengaruh terhadap gambaran mikroskopik hepar mencit balb/c usia 3-4 minggu

**Kata kunci:** fluorida, pasta gigi, hepar, degenerasi, inflamasi

<sup>1)</sup>Mahasiwa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

<sup>2)</sup>Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

## **PENDAHULUAN**

Fluorida (F) adalah element zat kimia alami yang tersedia di alam melimpah ruah dan merupakan suatu racun enviromental penting yang berasal dari sumber alami dan industri. Salah satu sumber utama fluorida ada pada air minum, sumber lainnya didapatkan pada makanan, produk dental seperti pasta gigi dan obat kumur, serta debu dan asap fluorida dari industri yang menggunakan fluorida baik dalam bentuk garam maupun asam hydrofluoric.<sup>1</sup>

Pasta gigi berfluorida menjadi salah satu pilihan utama untuk mengontrol karies pada gigi. Pada tahun 1980 senyawa-senyawa fluorida seperti sodium fluorida, sodium monofluorophospat, dan amino fluorida dikomposisikan dengan hampir semua pasta gigi yang diperdagangkan di seluruh dunia. Rata-rata terdapat 1-1,5 mg senyawa fluorida di dalam 1 gr pasta gigi yang diperjualbelikan.<sup>2</sup>

Pemakaian pasta gigi berfluorida pada anak pra sekolah (usia 3-6 tahun) harus diawasi dengan ketat karna anak usia prasekolah belum mampu berkumur dengan baik sehingga pasta gigi tersebut cenderung bisa tertelan.<sup>3</sup> Tertelannya pasta gigi pada anak merupakan suatu hal yang biasa dan terjadi secara terus menerus setiap mereka menyikat gigi. Jumlah pasta gigi yang tertelan bervariasi, semakin muda anak tersebut, semakin banyak jumlah pasta gigi yang bisa tertelan.<sup>2</sup>

Prevalensi kejadian dental fluorosis pada anak-anak di United States selama 30 tahun ini telah mengalami peningkatan. Hal ini salah satunya disebabkan oleh konsumsi susu formula dan penggunaan pasta gigi berfluorida

yang tidak sengaja tertelan. Berdasarkan data yang berhasil diperoleh oleh Erdal dan Buchanan (2004), didapatkan bahwa 57% dari kelebihan fluorida dalam tubuh anak disebabkan oleh penggunaan pasta gigi berfluorida.<sup>4</sup>

Toksisitas fluorida pada keadaan akut dapat menyebabkan mual, muntah, diare, asidosis, dan aritmia, sedangkan toksisitas fluorida pada tahap kronik berlangsung secara lambat dan dapat dibagi menjadi 3 tipe : fluorosis skeletal (deformitas tulang, kompresi spinal, dan keterbatasan gerak sendi), fluorosis gigi, dan fluorosis non-skeletal yang menyerang semua jaringan lunak seperti otak, otot, hepar, ginjal, testis, ovum, dan lain-lain.<sup>5</sup> Fluorida berdifusi ke dalam membran sel, masuk ke jaringan lunak dan menyebabkan kerusakan pada jaringan lunak tersebut.<sup>4</sup>

Hepar merupakan organ penting di dalam organ tubuh yang berfungsi sebagai detoksifikasi berbagai zat yang masuk ke dalam tubuh. Apabila bahan-bahan toksik dalam parenkim hepar menumpuk, maka lama kelamaan sel hepatosit akan rusak, fungsi hepar terganggu, dan dapat menimbulkan kelainan klinis. Perubahan histologi yang terjadi tergantung pada dosis zat, jenis zat, penyakit lain, lama paparan, dan daya tahan host.<sup>6</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh paparan per oral fluor dosis bertingkat dalam pasta gigi terhadap gambaran mikroskopis hepar mencit Balb/c usia 3-4 minggu.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *true eksperimental* dengan desain yang dipakai adalah *post test only controll group design*. Besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria WHO, setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5 binatang coba. Penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit balb/c usia 3-4 minggu yang sehat dan tidak tampak abnormalitas anatomis.

Mencit balb/c tersebut dibagi ke dalam 3 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol yang ditentukan secara acak. Kelompok kontrol (K) hanya diberi pakan standar *ad libitum*, sedangkan ketiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3) selain diberikan pakan standar juga diberikan sodium monofluorophospat dalam bentuk pasta gigi yang dilarutkan dalam 0,5 cc aquadest. Sodium monofluorophospat diberikan peroral melalui sonde sebanyak 2x sehari selama 30 hari dengan dosis berbeda pada tiap kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan 1 (P1) 0,0073 mgF, kelompok perlakuan 2 (P2) 0,019 mgF, dan kelompok perlakuan 3 (P3) 0,054 mgF.

Pada hari ke 31 mencit balb/c diterminasi, selanjutnya dilakukan pembedahan, pembuatan dan pemeriksaan preparat mikroskopis hepar. Organ hepar dari mencit diproses secara mikroteknik dan dilakukan pengecatan menggunakan HE. Masing-masing preparat dibaca pada 5 lapangan pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat, dengan perbesaran 400x. Data yang dikumpulkan berupa data primer hasil pengamatan gambaran mikroskopis hepar mencit balb/c usia 3-4 minggu, kemudian dinilai index histopatologinya menggunakan modifikasi sistem knodell score

## HASIL PENELITIAN

### Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik sampel penelitian berupa data skor degenerasi dan inflamasi dapat dilihat pada Tabel 1.

Kelompok	Degenerasi	Inflamasi
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
Kontrol	0	0,32 $\pm$ 0,228
P1	0,92 $\pm$ 0,414	1,08 $\pm$ 0,878
P2	1,52 $\pm$ 1,30	1,52 $\pm$ 0,975
P3	3,32 $\pm$ 0,414	2,00 $\pm$ 0,565

Tabel 1 menunjukkan hasil rata-rata perubahan degenerasi dan inflamasi struktur histopatologi hepar. Kelompok perlakuan 1 adalah kelompok yang memiliki jumlah degenerasi dan inflamasi paling sedikit. Kelompok perlakuan yang memiliki jumlah degenerasi dan inflamasi paling banyak adalah kelompok perlakuan 3.

### Analisis Data

Rerata skor degenerasi dan inflamasi histopatologi hepar dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk*. Hasil uji analisis didapatkan bahwa distribusi data tidak normal, selanjutnya data diuji dengan uji *Kruskal-Wallis* karena syarat uji parametrik tidak terpenuhi. Hasil uji *Kruskal-Wallis* didapatkan  $p < 0,05$  yang menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan gambaran histologis hepar mencit Balb/c yang bermakna antar kelompok. Untuk mengetahui pada



kelompok mana terdapat perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji analisis *Mann-Whitney*.

**Tabel 2.** Nilai p pada uji *Mann-Whitney* data degenerasi

Kelompok	Kontrol	P1	P2	P3
P1	0,005	-	0,387	0,089
P2	0,005	0,387	-	0,009
P3	0,005	0,009	0,089	-

Tabel 2 tersebut dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata degenerasi histopatologi hepar antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 ( $p=0,005$ ), kontrol dengan perlakuan 2 ( $p=0,005$ ), maupun kontrol dengan perlakuan 3 ( $p=0,005$ ). Perbedaan bermakna juga terdapat pada kelompok perlakuan lain, yaitu perlakuan 2 dan perlakuan 3 ( $p=0,009$ ). Tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2 ( $p=0,387$ ) serta kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 ( $p=0,089$ ).

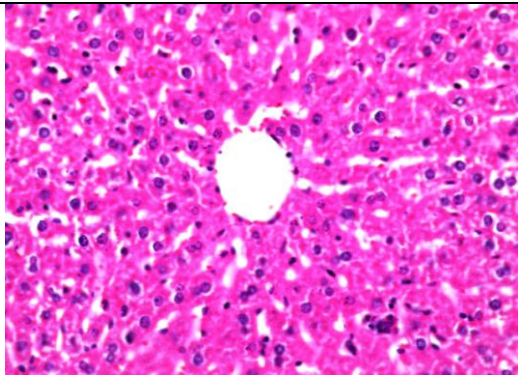
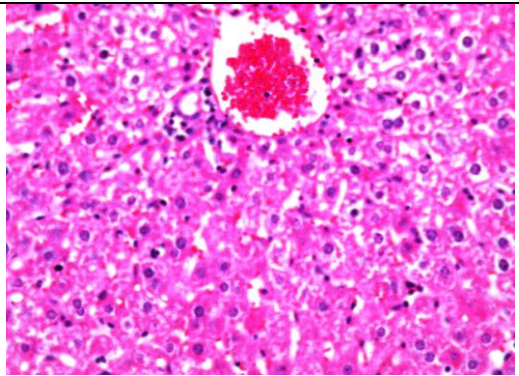
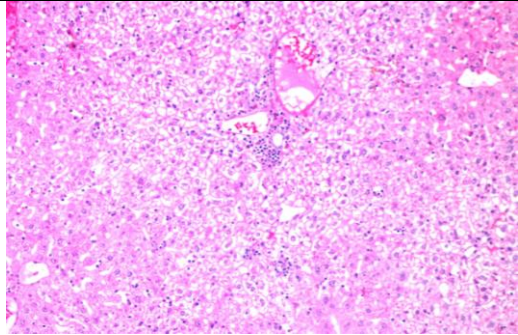
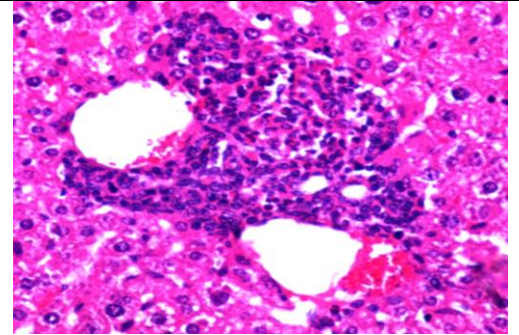
**Tabel 3.** Nilai p pada uji *Mann-Whitney* data inflamasi

Kelompok	Kontrol	P1	P2	P3
P1	0,034	-	0,673	0,666
P2	0,034	0,673	-	0,072
P3	0,008	0,072	0,666	-

Tabel 3 tersebut dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata inflamasi histopatologi hepar antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1

( $p=0,034$ ), kontrol dengan perlakuan 2 ( $p=0,034$ ), maupun kontrol dengan perlakuan 3 ( $p=0,008$ ). Tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2 ( $p=0,673$ ), kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 3 ( $p=0,072$ ), serta perlakuan 2 dan perlakuan 3 ( $p=0,666$ ).

### Hasil Pembacaan Preparat Hepar

	
<b>kontrol</b>	<b>Perlakuan 1 (P1)</b>
	
<b>Perlakuan 2 (P2)</b>	<b>Perlakuan 3 (P3)</b>

Pada kelompok kontrol tidak terdapat degenerasi sel hepatosit dan serbukan sel radang di sebagian besar preparat, sedangkan pada perlakuan 1 hanya didapatkan sedikit serbukan sel radang di sekitar area porta dan jumlah sel hepatosit yang mengalami degenerasi juga hanya sedikit. Jumlah degenerasi sel hepatosit dan

serbukan sel radang meningkat pada perlakuan 2, sel radang ditemukan hampir pada sepertiga area porta. Kelompok perlakuan 3 memiliki jumlah degenerasi sel hepatosit dan serbukan sel radang paling banyak pada penelitian ini, sel radang ditemukan hampir pada setengah area porta.

## **PEMBAHASAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti, pemberian paparan peroral fluorida dalam pasta gigi dengan dosis yaitu kelompok P1 0,019 mgF, kelompok P2 0,0072 mgF dan kelompok P3 0,054 mgF, dapat mempengaruhi gambaran mikroskopik hepar mencit balb/c usia 3-4 minggu dalam masing-masing kelompok. Dalam penelitian ini perubahan histopatologi hepar yang ditemukan berupa perubahan degenerasi sel hepatosit dan inflamasi pada sekitar area porta, untuk perubahan histopatologi berupa nekrosis dan fibrosis tidak ditemukan pada penelitian ini, oleh karena penelitian ini hanya dilakukan dalam jangka waktu 30 hari, sehingga hepatotoksisitas yang terjadi hanya pada tahap akut tidak sampai pada tahap kronik (nekrosis dan fibrosis). Perubahan struktur histopatologi hepar yang terjadi sesuai dengan dosis fluorida dalam pasta gigi yang diberikan, semakin tinggi dosis fluorida dalam pasta gigi yang diberikan, semakin tinggi derajat kerusakan histopatologi heparnya.

Degenerasi dan inflamasi terjadi pada semua kelompok perlakuan dalam penelitian ini. Secara mikroskopik degenerasi ditandai dengan adanya perubahan pada inti maupun sitoplasma. Degenerasi pada sitoplasma misalnya perlemakan, degenerasi hidropik, degenerasi hialin, degenerasi amilod, dan vakuolisasi.

Sedangkan inflamasi secara mikroskopik ditandai dengan adanya kumpulan sel-sel fagosit monosit dan polimorfonuklear.<sup>12</sup>

Respon radang merupakan reaksi terhadap jejas seluler yang hanya berlangsung pada jaringan yang memiliki pembuluh darah dari organisasi multiseluler. Secara umum tujuan terjadinya respon radang yaitu untuk membuang atau menetralkan penyebab serta merintis perbaikan. Setiap respon radang dipengaruhi oleh : respon vaskuler, respon seluler, dan respon humoral.

Hasil penelitian ini, baik degenerasi dan inflamasi, didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3, selain itu perbedaan bermakna juga didapatkan pada skoring degenerasi perlakuan 1 dan perlakuan 3. Hal ini menunjukkan bahwa:

- a. Pada kelompok perlakuan, fluorida yang masuk ke dalam hepar dapat menyebabkan kerusakan pada mitokondria sehingga terjadi degenerasi pada sel hepar.
- b. Pada kelompok perlakuan, fluorida yang masuk ke dalam hepar dapat menimbulkan jejas pada sel hepar, sehingga menimbulkan respon radang seluler.

Berdasarkan analisis uji beda pada penelitian ini didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara perlakuan 1 dan perlakuan 2 , serta perlakuan 2 dan perlakuan 3. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh ansuman chattopadhyay dkk di india pada tahun 2010. Chattopadhyay dkk bereksperimen dengan memberikan fluorida peroral kepada 32 ekor tikus wistar

dengan dosis 15 mg selama 30 hari, 150 mg selama 30 hari, dan 15 mg selama 90 hari. Hasil penelitian Chattopadhyay dkk menunjukkan adanya perubahan struktur histopatologi hepar yang signifikan akibat pemberian fluorida peroral. Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian Chattopadhyay dkk diduga karena variasi dosis fluorida yang diberikan antar perlakuan pada penelitian ini tidak terlalu besar, sehingga perbedaan efek yang didapat juga tidak terlalu signifikan.

## **KESIMPULAN**

- a. Pemberian peroral fluorida dalam pasta gigi sebanyak 0,0073 mgF memberikan perbedaan yang bermakna dalam perubahan gambaran mikroskopis hepar mencit Balb/c usia 3-4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- b. Pemberian peroral fluorida dalam pasta gigi sebanyak 0,019 mgF memberikan perbedaan yang bermakna dalam perubahan gambaran mikroskopis hepar mencit Balb/c usia 3-4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- c. Pemberian peroral fluorida dalam pasta gigi sebanyak 0,054 mgF memberikan perbedaan yang bermakna dalam perubahan gambaran mikroskopis hepar mencit Balb/c usia 3-4 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- d. Pemberian peroral fluorida tidak memberikan perbedaan yang bermakna dalam perubahan gambaran mikroskopis hepar mencit Balb/c usia 3-4 minggu pada antar kelompok perlakuan.

## **Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan dosis, waktu, jumlah sampel, dan pemeriksaan fungsi hepar dengan enzim seperti  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), Alkaline fosfatase (ALP), dan Laktat Dehidrogenase (LDH) untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.
2. Berdasarkan hasil penelitian, para orang tua diharapkan lebih berhati-hati dalam memberikan pasta gigi berfluorida dan mengawasi penggunaannya terhadap anak-anak agar pasta gigi tidak tertelan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Chattopadhyay, Ansuman, Santosh Podder, Soumik Agarwal, Shelley Bhattacharya. Fluoride-induced histopathology and synthesis of stress protein in liver and kidney of mice. 2010
2. Marinho, Valeria. Julian PT Higgins, Stuart Logan, Aubrey Sheiham. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. 2009
3. Herdiyanti Y, Sasmita IS. Penggunaan fluor dalam kedokteran gigi: 2010
4. Erdal, Serap, Susan N. Buchanan. A Quantitative Look at Fluorosis, Fluoride Exposure, and Intake in Children. 2004
5. Gazano et al. Fluoride Effects: The Two Faces of Janus. 2010
6. Gani.W. tambunan. Patologi gastroenterologi. Jakarta : EGC. 1994
7. Tedjosasongko U, Pradopo S, Nuraini P. Perubahan oral flora dan sensitifitas karies gigi anak setelah pengulasan fluoride secara topikal. *J. Penelit. Med. Eksakta*; 2008
8. Lennon M A, H whelton, D O'mullane, J ekstrand. Fluoride. World Health Organization : 2004

9. American Dental Association. Fluoridation. Chicago : 2005
10. Magdarina D, dkk. Fluor dan Kesehatan Gigi. Media Litbang kesehatan; 2005
- 11 Liteplo R, Gomes Ms R. Fluorides. World Health organization : 2002
- 12 Sarjadi. Patologi Umum. Semarang : badan penerbit universitas diponegoro.2003.
- 13 fischer, kathrin. Fluor Protector S. 2013
- 14 Chandrasoma, P. dan Taylor, C. R. Ringkasaan Patologi Anatomi. Jakarta: EGC.2007
- 15 Drake RI, Vogl W, Mitchell AWM. In grays anatomy for students. Philadelphia: Elseivier saunder. 2005
- 16 fawcett, Don W. Buku ajar histology 12th ed. Jakarta : EGC, 2002.
- 17 Underwood, JCE. Patologi umum dan sistemik vol 2. 2nd ed. Jakarta: EGC.1999
- 18 Lumongga, Fitriani. Struktur liver. sumatra utara: Fakultas kedokteran universitas sumatra utara. 2008
- 19 Grober U. Mikronutrien : Penyelarasan Metabolik, Pencegahan, dan Terapi. Jakarta : EGC 2012
- 20 Junqueira,LC. Persiapan jaringan untuk pemeriksaan mikroskopik. Histology Dasar: teks dan atlas. Edisi 10. Jakarta : EGC. 2007
- 21 Gartner, leslie P and james L. Hiatt. Color textbook of histology third edition. Philadelphia. Elseivier Saunder. 2007
- 22 *Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku ajar patologi. 7 nd ed , Vol. 1. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2007*
- 23 Chandrasoma, P. dan Taylor, C. R. Ringkasaan Patologi Anatomi. Jakarta: EGC.2007
- 24 Guyton, A.C. and Hall, J.E. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006
- 25 [Piñeiro-Carrero](#), Victor M, [Eric O. Piñeiro](#). Liver. 2004
- 26 Shweta P, Anil C, & Shalini G. Toxicity of fluoride in liver of Albino rat and Mitigation after adopting artificial (Vitamin C and D) and natural (Aloe vera) food supplementations. 2013
- 27 Connet, Michael. Kidney & Liver Damage Found In Fluoride-Exposed Children. 2006
- 28 [Xiong X](#), et al. Dose-effect relationship between drinking water fluoride levels and damage to liver and kidney functions in children. 2007
- 29 Bayupurnama putut. Hepatotoksisitas imbas obat. In: sudoyo AW, setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, setiati S. Buku ajar ilmu penyakit

dalam jilid I. Jakarta : pusat penerbita departemen penyakit dalam FK UI.  
2006

- 30 Tjahjono dkk. Pedoman kuliah mahasiswa : Patologi Anatomi. Semarang:  
Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang. 2011